

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut in Smolensk
[Direktor: Prof. S. M. Derishanoff].)

Zur Gewebsherkunft chorionepteliomähnlicher Geschwülste.

Von

Dr. W. G. Molotkoff,
Assistent.

Mit 7 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 16. September 1932.)

Entstehung echter Chorionepteliome gleichgebauter Gewächse ist Gegenstand besonderer Beachtung. Das erklärt sich einerseits durch außerordentlich große Ähnlichkeit echter Chorionepteliome mit anderen Geschwulstarten, z. B. Sarkocarcinom nach *Albrecht* (1908), andererseits durch auffallend einheitlichen Bau anderer Geschwulstarten mit reinen Chorionepteliomen — syncytialartiger Krebse (*Hirschler, Bostraem, Christeller, Oppenheimer*) Sarkome und Endotheliome (*Krompecher, Marx, Nazari* u. a.), Hodenteratome usw. (*Schlagenhaufer, Wlassow, Steinhäus* u. a.).

Durch diesen Umstand wird die richtige Diagnosestellung erschwert, weshalb die wahre Natur der Geschwulst verkannt werden kann, wie dies bei *Davidson* der Fall war. Dieser beschrieb als primäres Chorionepteliom des Magens — ein Gewächs des Pfortnerteils. Doch hält *Risel* nach analogen Beobachtungen von 2 Fällen, daß es sich hier um ein medullares Carcinom mit hämorrhagischem Charakter handelt. Dieser Meinung schließen sich auch *Lubarsch, Borrman, Helmholz* u. a. an. Einen ähnlichen Fall wie *Davidson* beobachtete auch *Helmholz*.

Auf Grund des Gesagten verlangt die Frage der Geschwulstentstehung eine sorgfältige Nachprüfung; besonders bezieht sie sich auf ektopische Chorionepteliome, welche außer dem Hoden bekanntlich auch an anderen Organen, wie Eierstock (*Pick, Klotz, Risel, Derishanoff*), Harnblase (*Djewitzki*), Zirbeldrüse (*Askanazy*), Leber (*B. Fischer, Paltauf, Gurewitsch*), Hirnmark (*Hahn*) usw. vorkommen können. *Bostraem* ist sogar der Meinung, daß die Frage der echten Chorionepteliome überhaupt einer neuen Beurteilung unterzogen werden muß. Er findet, daß diese Geschwülste nicht aus dem Chorioneptiel, sondern aus unentwickeltem Mesenchymgewebe ihren Ausgang nehmen können. Dieser Ansicht stimmt auch *Albrecht* bei.

Infolgedessen bietet auch unser Fall ein gewisses Interesse: Ein primäres angioplastisches Lebersarkom, wo eine auffallende Ähnlichkeit mit echten Chorionepitheliomen nachgewiesen wurde.

Auszüge aus der klinischen Krankheitsgeschichte. 36jährige Bäuerin, am 16. 4. 32 in der Therapeutischen Klinik Smolensk eingeliefert; Klagen über Schmerzen in der Lebergegend, mangelhafte Eßlust, Übelkeit, allgemeine Gelbsucht und stete Kopfschmerzen. Vorgesichte: Seit 2 Monaten allmählich erkrankt. Vor 2 Wochen Vergrößerung der Leber bemerkt. Früher: 3 normale Geburten. *Außere Besichtigung:* Unterer Leberrand bis an den Nabel. Blutuntersuchung 17. 4.: Hämoglobin 20%, rote Blutzellen 2 500 000, weiße Blutzellen 11 500. Im Harn 17. 4.: Eiweißspuren. 18. 4. plötzlicher Tod unter Erscheinungen akuter Anämie. *Klinische Diagnose:* Lebergeschwulst, sekundäre Blutarmut.

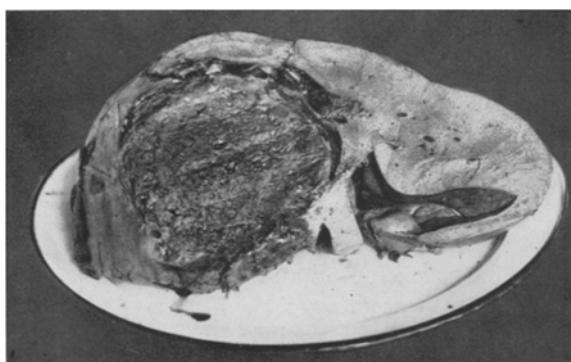


Abb. 1.

Auszüge aus dem Leichenbefundbericht (Nr. 2588). In der Bauchgegend zahlreiche frisch geronnene Blutmassen. Leber doppelt vergrößert. An der vorderen Oberfläche durch Blutgerinsel verursachte Abschichtung der Glissionschen Kapsel, hier auch 14 cm langer Durchbruch. Auf dem Querschnitt, im rechten Lappen ein 20 cm breiter, scharf abgegrenzter, schwammiger, dunkelroter bis grauer, trockener Knoten. In der Mitte und Randteilen geronnene Blutmassen (Abb. 1). Lebergewebe ikterisch.

In der Leber zerstreut noch mehrere gleich beschaffene Knoten. Keine Cirrhose. Gallenblase und große Gallengänge o. B. Gleichartige Geschwulstknoten auch in der Wand der kleinen Kurvatur des Magens am Pfortner. In den Lungen ebenfalls zahlreiche Knoten. Magenschleimhaut sehr dünn, Falten verwischt, über den Geschwulstknoten keine Geschwüre. Milz vergrößert, weich. Gebärmutter und Anhänge keine Abweichungen.

Anatomische Diagnose. Angiosarkom der Leber. Atrophia fusca des Herzmuskels. Metastasen in Magenwandung und Lungen. Leberdurchbruch. Blutungen in die Bauchgegend. Parenchymatöse Nierendegeneration. Allgemeine Blutarmut.

Die Diagnose „Angiosarkom“ wurde nicht gleich sicher gestellt, obwohl die meisten wissenschaftlichen Arbeiter des Instituts sich bestimmt für die Deutung „Angiosarkom“ aussprachen, indem sie die Krankheitsgeschichte, Geschwulstlokalisation und eigene klinische Erfahrungen berücksichtigten. Das schwammige und blutige Aussehen der Geschwulst

aber ließ auch an primäres Chorione epitheliom denken. Die Entscheidung, welche Geschwulstart vorliegt, ergab die mikroskopische Untersuchung.

Zwecks mikroskopischer Untersuchung wurden Stückchen aus verschiedenen Leberanteilen und anderen Organen genommen. Färbung mit Hämotoxylin-Eosin, nach *van Gieson*, *Mallory*, *Weigert*, *Sudan III*, mit Giemsa nach *Romanowsky*, nach *May-Grünwald*.

Mikroskopische Befunde. *Leber:* Fern von den Geschwulstknoten das Lebergewebe erhalten. Doch die Leberzellen öfters unscharf begrenzt, enthalten Eiweißkerne und viel Gallenpigment, besonders in blutüberfüllten Läppchen. Hier auch Nekrosen. In einzelnen *Kupfferschen* Zellen Körnchen von Gallenpigment. Im Läppchenzwischengewebe Knötchen von lymphoiden Zellen und in Wucherung

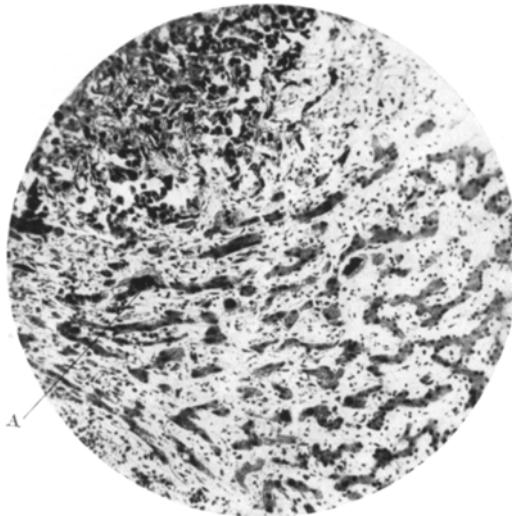


Abb. 2.

begriffene Gallengänge. In der Nähe vom Geschwulstgewebe junges Granulationsgewebe. Nirgends normaler Bau des Lebergewebes; entweder nur stark atrophische Leberbälkchen oder keilförmige Splitter mit pyknotischen Kernen. Einige Zellen mit stark hyperchromatösen Riesenkernen, welche dem Bau und Aussehen nach den Geschwulstteilen Typus I gleichen (s. weiteres). Diese Zellen stehen in unmittelbarer Verbindung mit atrophierenden Leberbälkchen und ähneln nicht selten *Kupfferschen* Zellen (Abb. 2 A).

Geschwulstknoten. In der Mitte ausgedehnte Nekrosen mit Blutungsherden. Nur an den Randteilen Inseln von Geschwulstgewebe erhalten. Die Geschwulst besteht meistens aus 2 Zellarten (Abb. 3): 1. syncytialen (A), manchmal verzweigten oder sternförmigen, welche große langgestreckte, stark hyperchromatöse, dunkle Kerne enthalten; 2. hellen, meist vieleckigen Zellen (B) mit sehr zarten Umrissen, und blaß färbbarem kleinen Kern mit 2—3 Kernkörperchen und feinen Chromatinnetz. Die Zellen Typus I weisen eine große Ähnlichkeit mit dem Syncytium der Chorionzotten auf, die des II. Typus erinnern an *Langhanssche* Zellen. Die erste Zellart umgrenzt meistens zahlreiche Bluträume oder liegt am Rande der Geschwulstinseln. (Dort, wo die Geschwulst diffus, ohne Gefäßbildung wächst.) Neben dieser der Lebergeschwulst gewöhnlich eigenen Struktur Stellen von äußerst

buntem Aussehen vorhanden: Bald durchweg an Krebsgewebe, bald mehr an Spindelzellensarkom erinnernde Zellstränge. Doch kommen auch Stellen vor, welche von der wahren Natur der Geschwulst zeugen. Das sind die von Geschwulstteilen

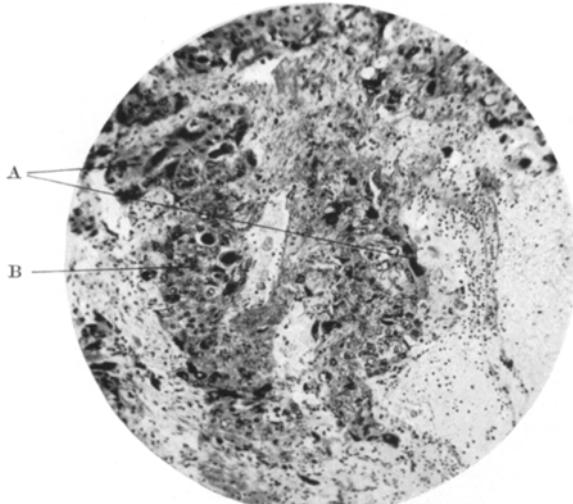


Abb. 3.

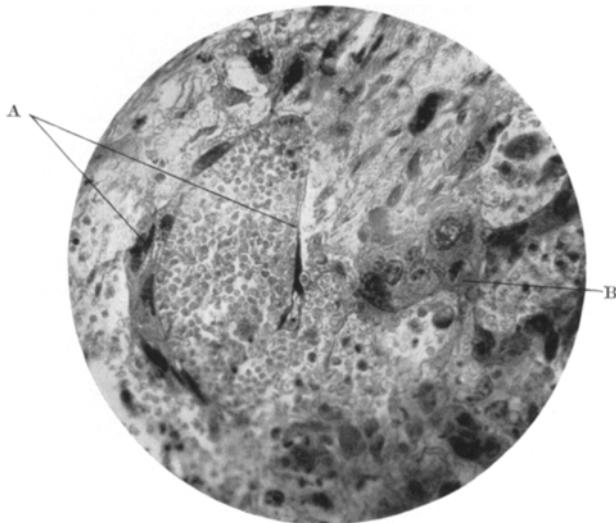


Abb. 4.

gebildeten Blutgefäße und Räume, deren Lichtungen entweder Blutzellen enthalten oder leer sind. In früheren Stadien weisen diese Gefäße einen capillarartigen Bau auf und werden von den Zellen I. Typus gebildet (Abb. 4 A; Gewebegeschwülste B). Später, wenn der Gefäßbau fertig ist, nimmt die Geschwulst manchmal den Charakter eines Perithelioms an. In diesen Fällen enthält die Gefäßwandung

schon die Zellen des II. Typus. Diese an *Langhanssche* Zellen erinnernden Bildungen entstehen, wie starke Vergrößerung zeigt, entweder auf Kosten eigener Wucherung oder nehmen ihren Anfang aus Zellen des I. Typus. Dies in dem Fall, wo die erste Zellart keine Gefäße bildet oder diese Bildung schon beendet ist. (Solche Bildungen fehlen auf Abb. 4.) Auf der Abb. 5 deutlich der Zeitpunkt sichtbar, wo aus der Zellwucherung Typus I helle Kerne gebildet werden (A), welche den gleichen Bau mit den Zellkernen des II. Typus haben (B). Angiomatöse Anteile am schärfsten in metastatischen Magen- und Lungenknoten, wo auch Nekrosen und stürmische Wachstumserscheinungen nicht so ausgesprochen sind (seltener Mitosen und Amitosen, schwächere Zellvielgestaltigkeit). Neben der Gefäßbildung die so oft

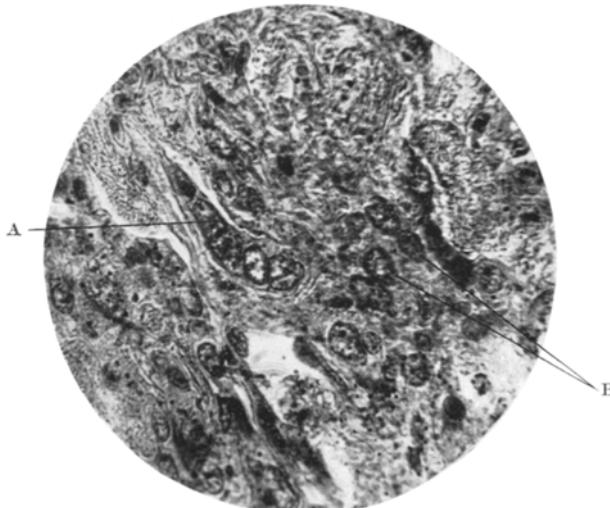


Abb. 5.

bei Chorioneitheliomen vorkommende Geschwulstwucherung in die Wandung der vorgebildeten Blutgefäße. Hier Ähnlichkeit mit Peritheliom.

Metastasen. Große Beachtung verdient Abb. 6 A; von Lungenmetastase mit Peritheliombau. Die Knoten gewöhnlich von jungem Granulationsgewebe umgeben. In benachbarten Lungenbläschen starke Auswucherung und Abstoßung des alveolaren Endothels, welches mit Hämosiderinkörnern belastet ist.

Auf der Abb. 7 metastasiert die Geschwulst in die Magenwand, wo der angiomatöse Bau des Knotens deutlich sichtbar (Abb. 7). (A) große und kleine Bluträume, welche mit Endothelzellen und manchmal mit Zellen II. Typus ausgekleidet sind. (B) Um den Knoten herum junges Granulationsgewebe, mit zahlreichen plasmatischen Zellen.

Knochenmark. (Von großen Rohrknochen.) Im Fettgewebe Schichtung von tätigem Knochenmark, wo Elemente erythroblastischen Gewebes vorherrschen: viele Erythro- und Normablasten, zahlreiche Megakaryocyten, geringe Zellen lymphoider Schicht.

Herz. Lipofuchsinkörnchen neben den Muskelkernen, geringe Wucherung des perivasculären Bindegewebes.

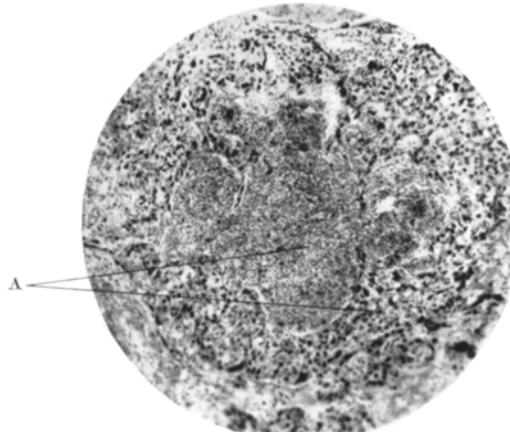
Milz. Starke Hyperplasie der Pulpa. Viele Plasmazellen. Knötchen gut ausgebildet.

Nieren. Körnige Entartung der Kanälchenepithelien. In Klumpenkernwucherung.

Auf Grund dieser Befunde mußte hier eine bösartige primäre Lebergeschwulst angenommen werden, die unter die Gruppe von Hämangio-

endotheliome, nämlich angio-
plastische Sarkome, einzureihen
ist. Für das Hämangioendo-
theliom sprechen hauptsächlich
Stellen der neugebildeten Ge-
schwulstgefäß bei gleichzeiti-
ger Endothelauswucherung. Die
Zugehörigkeit des Gewächses zu
den Endotheliomen wird durch
starke Vielgestaltigkeit bestätigt
(S. oben). Diese ist bei Endo-
theliomen allgemein bekannt.
Battaglia (1926) hat z. B. ein Fall
von Lungenendotheliom be-
schrieben, das das Aussehen eines
Krebses bot und in den meta-
statischen Lymphknoten den
Charakter eines Sarkoms aufwies.

Abb. 6.

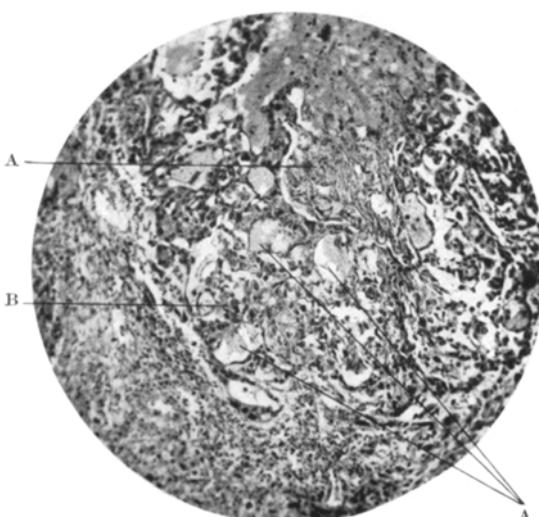


Wie ist nun die Gewebsherkunft unserer Geschwulst?

Es gibt Meinungen, daß Hämangioendotheliome der Leber entweder

aus der Intima des Endo-
thels oder den adventi-
tiellen und *Kupfferschen*
Zellen entstehen. Beson-
ders diese Meinung er-
heischt Erörterung. Wir
verfügen über lehrreiche
Beobachtungen von *B.*
Fischer, welcher in seinem
Hämangioendotheliom der
Leber „unmittelbar fort-
schreitende Umwandlung
von normalen *Kupffer-*
schen Sternzellen in Ge-
wächszellen“ feststellen
konnte. Andere Verfasser
(*Kothny*, *Blumberg* u. a.)
haben solche beweisende
Bilder wohl nicht beob-
achtet, waren aber geneigt,

Abb. 7.



Kupffersche Zellen als „Geschwulstmatrix“ anzusehen. *Blumberg* fand
in noch normalem Lebergewebe veränderte *Kupffersche* Zellen von

gleichem Bau wie die Geschwulstelemente und hält sie für „Geschwulstmatrix“, und zwar in den Hämangioendotheliomfällen, wo das Endothel ohne Gefäßräumebildung wuchert. *Kahle* beobachtete dasselbe dort, wo das Hämangioendotheliom keine Blutbildung aufweist. Nach ihm sind *Kupffersche* Zellen im engsten Sinne des Wortes nicht Endothel und sind deshalb zur Blutbildung nicht fähig. In dem vorliegenden Fall sehen wir etwas Entsprechendes zu den Angaben von *Blumberg*, wagen aber es nicht zu seinen Schlüssen zu kommen, und zwar aus folgenden Gründen: 1. Formveränderung *Kupfferscher* Zellen in der Nähe von Geschwulstknoten spricht nur für starke formative Reizung (Wucherung und unmittelbarer Übergang in Geschwulstknoten kam nicht zur Beobachtung). 2. Gewöhnlich wies die Geschwulst ein Wachstum „aus sich heraus“ auf. 3. Wir hatten keine Anzeichen von Multizentrität der Geschwulst, was bei so weit fortgeschrittenem Geschwulst auch schwer anzunehmen war. Es scheint uns wahrscheinlicher die Entstehung unseres Falles auf das Capillarendothel der Leber zurückzuführen. Die Ursache dieser geschwulstartigen Entartung des Capillarendothels ist uns unbekannt. Es gibt die folgenden Hauptannahmen darüber: 1. Hämangioendotheliome entstehen infolge embryonalen Fehlers des Capillarsystems „Endothelmißbildung“ (*Fischer*). 2. Bösartige Endothelentartung kann nach Schädigung und Schwinden des Parenchyms auftreten, z. B. bei Cirrhose (*Löhlein, Kahle*). 3. Hämangioendotheliome entstehen infolge Schädigung des Reticuloendothels der Leber (*Dassel, Grabowsky*).

Alle diese Annahmen sind einseitig und ungenügend. Heute sind wir nur des embryonalen Charakters dieser Geschwulst sicher, deren Zellen oft Gefäße bilden und einer Reihe von embryonalen teratoiden Geschwülsten, z. B. dem Hodenchorionendotheliom, ähnlich sind (*Malassez* und *Monod, Wlassow*). Die von *Kahle* beobachtete Blutbildung in der Leber wurde von uns nicht nachgewiesen. Zahlreich vorkommende Polynukleärenanhäufungen betrachten wir nicht als Endprodukt der Blutbildung (wie es bei *Kahle* der Fall war), sondern als angewendetes Gebilde.

Hämangioendotheliome kommen recht selten vor. Nach den vorliegenden Schrifttumangaben gibt es nur 50 veröffentlichte Fälle, darunter wiesen reine angioplastische Sarkome den kleinsten Hundertsatz auf. Alter und Geschlecht spielen bei der Hämangioendotheliombildung keine Rolle. So beschreibt *Haar* 1903 ein Hämangioendotheliom bei einem 4 Monate alten Knaben und *Ravenna* (1905) bei einer 69jährigen Frau. Die primäre Lokalisation ist am häufigsten in der Leber, obwohl sie fast in allen Organen beschrieben werden (*Lindemann* hat es sogar im Rückenmark beobachtet).

Wie es oben erwähnt wurde, sind wir geneigt unseren Fall als angioplastisches Sarkom, aber nicht einfach als „Hämangioendotheliom“ anzusehen. Dazu sind wir berechtigt, und zwar aus folgenden Gründen:

1. Unter Hämangioendotheliome der Leber ist eine Gruppe von Geschwülsten einzureihen, die sich nicht nur ihrem Bau nach voneinander unterscheiden (Hypertrophisches Capillarangiom, tubuläres, diffuses — ohne Hohlräumebildung), sondern deren klinischer Verlauf auch verschieden ist. (Fälle ohne Metastasenbildung von *Fischer, Löhlein, Kothny, Kahle, Schlesinger, Blumberg* u. a.). In unserem Fall aber beobachteten wir stürmisches Geschwulstwachstum, zahlreiche Metastasen, ausgesprochene Bilder von Blutgefäßen und Räumen, die aus Geschwulstzellen zusammengesetzt wurden.

2. Diese Bezeichnung charakterisiert recht genau die Geschwulstart und widerspricht nicht der mesenchymalen Herkunft des Endothels, welches als „Nachkömmling“ des Mesenchyms seine Gefäßbildungsfähigkeit beibehalten hatte.

Wir betonen, daß die Deutung „angioplastisches Sarkom“ nur auf entsprechende Fälle verbreitet werden soll, denn es ist nicht die betrübliche Tatsache zu vergessen, daß die Bezeichnung „Angiosarkom“ zu freigiebig verwendet wird. Von *Waldeyer* eingeführt, welcher zunächst das Peritheliom als Angiosarkom bezeichnet hatte, halten jetzt viele Verfasser an diesem Ausdruck fest (*Jores* u. a.), während andere, wie *Orzechowsky, Limachers*, alle Hämangioendotheliome, wo diffuse Endothelauswucherung ohne Höhlenbildung stattfindet, in die Gruppe von Angiosarkomen einreihen. Einige Forscher, wie *Posharisky*, rechnen zu den Angiosarkomen verschiedenartige Sarkome, wo sich Geschwulstteile meistens um die Gefäße herum anordnen und „Mäntel“ bilden? Unter dem Begriff „Angiosarkom“ sind nur die Geschwülste zu verstehen, welche tatsächlich von Gefäßteilen stammen und alle Zeichen bösartigen Wachstums aufweisen.

Wie oben erwähnt, erregt die vorliegende Geschwulst eine besondere Aufmerksamkeit wegen ihrer außerordentlich großen Ähnlichkeit mit dem Chorioneitheliom. Viel Gemeinsames wurde nicht nur makroskopisch, sondern auch mikroskopisch nachgewiesen, und nur ein sorgfältiges Studium zahlreicher Präparate hat uns zur richtigen Diagnose geführt. Halten wir in dem vorliegenden Schrifttum nach analogen Beobachtungen Umschau, so sehen wir, daß unser Fall nicht allein steht. Vom gleichen Bau ist z. B. der Fall von *Marx* (1904), welchen er als Lebersarkom beschrieben hatte (beim 52jährigen Mann). Dort beobachtete *Marx* auch 2 Zellarten: Dunkle syncytialartige und helle viel-eckige mit blasenartigem Kern. Makroskopisch war die Neubildung von blutig-schwammigem Aussehen. Etwas Gleichartiges haben wir auch in den Fällen von *Ravenna* (1905), *Fischer* (1903), *Peyser* (1893). Bedeutungsvoll sind auch die Angaben von *Sternberg* (nach *Kaufmann*), welcher betont, daß chorioneitheliomähnliche Geschwülste, welche in ihrer größten oder kleinsten Ausdehnung als Teratome erscheinen, auch als peritheliale Sarkome betrachtet werden können (Hämangioendo-

theliome), wo durch Endothelwucherung der Gefäße eigenartige riesenhafte syncytiale Neubildungen entstehen, die nämlich Gefäßanlagen bilden. *Nakauata* rechnet zu den Blutgefäßendotheliomen auch eine typische chorione epitheliom-retroperitonealeartige Geschwulst bei einem 38 Jahre alten Manne. Derselben Meinung hinsichtlich ektopischer Chorione epitheliome waren auch *Mallassez* und *Monod*, *Sternberg*, *Mönckeberg*, *Goldzieher*.

Auf Grund unserer Beobachtungen kommen wir zu folgenden Ergebnissen:

1. Hämangioendotheliome mit stürmischem Wachstum, Metastasen und Gefäßbildung sind richtiger als hämoplastische Angiosarkome zu bezeichnen.

2. Primäre hämoplastische Angiosarkome der Leber können auf fallende Ähnlichkeit mit reinem Chorione epitheliom haben.

3. Unsere Befunde und einschlägige Schrifttumangaben lassen an die mesenchymale Herkunft der Chorione epitheliome, in erster Reihe ektopischer Chorione epitheliome, denken. Im weiteren brauchen wir eine tiefere Forschung auf diesem Gebiet, um die wahre Natur dieser Geschwülste erklären zu können.

Schrifttum.

- Albrecht*: Verh. dtsch. path. Ges. **12** (1908). — *Aschoff*: Pathologische Anatomie. (Ein Lehrbuch) 1928. — *Åskanazy*: Verh. dtsch. path. Ges. **10** (1906). — *Battaglia*: Virchows Arch. **261** (1926). — *Blumberg*: Virchows Arch. **261**, H. 1 (1926). — *Borrman*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie von *Henke-Lubarsch*, Bd. 4, 1, S. 886. — *Borst*: Pathologische Histologie. 1926. — *Bostraem*: Beitr. path. Anat. **76** (1927). — *Dassel*: Frankf. Z. Path. **34**, H. 2 (1926). — *Davidson*: Charite Ann. **29**, 426 (1905). — *Derishanoff*: Arb. chir. Kongr. Nord-Kaukasus **1926**. — *Djewitzki*: Virchows Arch. **178** (1904). — *Fischer*: Frankf. Z. Path. **12** (1913). — *Goldzieher*: Virchows Arch. **213** (1913). — *Gurewitsch*: Inaug.-Diss. 1911. — *Haan*: Beitr. path. Anat. **34** (1903). — *Helmholtz*: A syncytomatous tumor of the stomach. Bull Hopkins Hosp. **18** (1907). — *Hirschler*: Frankf. Z. Path. **9** (1912). — *Jores*: Anatomische Grundlagen wichtiger Krankheiten. 1926. — *Kahle*: Virchows Arch. **226**, H. 1 (1919). — *Kaufmann*: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. 1932. — *Klotz*: Beitr. Geburtsh. (1912). — *Kothny*: Frankf. Z. Path. **10** (1912). — *Krompecher*: Beitr. path. Anat. **44** (1908). — *Löhlein*: Verh. dtsch. path. Ges. **6** (1909). — *Mallassez* u. *Monod*: Arch. Physiol. norm. et Path. Paris **5** (1878). — *Marx*: Zbl. Path. **15** (1904). — *Mönckeberg*: Virchows Arch. **190** (1907). — *Nakayama*: Gann (jap.) **12** (1912). — *Nazari*: Polyclinico **12** (1905). — *Orlandi*: Virchows Arch. **269** (1928). — *Orzechowsky*: Virchows Arch. **217**, H. 1 (1928). — *Peyser*: Diss. München 1893. — *Pfeiffer*: Das Reticuloendothel, S. 121. Leipzig 1925. — *Pick*: Virchows Arch. **180** (1905). — *Ravenna*: Arch. Sci. med. **29** (1905). — *Risel*: Beitr. path. Anat. **43**, 23. — *Schlagenhaufer*: Wien. klin. Wschr. **22**, 23 (1902). — *Schlesinger*: Inaug.-Diss. Frankfurt 1920. — *Schönberg*: Frankf. Z. Path. **1923**. — *Steinhaus*: Wien. med. Wschr. **17** (1903). — *Sternberg*: Z. Heilk. **26** (1905). — *Wlassow*: Virchows Arch. **169** (1902).